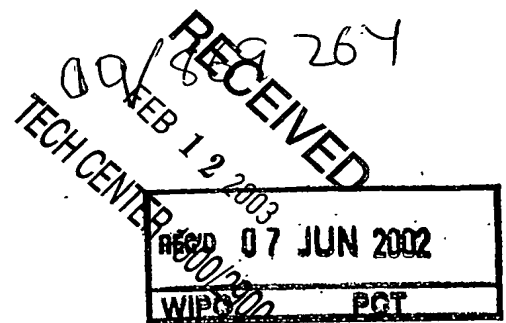


特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 E5965-00	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO1/03803	国際出願日 (日.月.年) 02.05.01	優先日 (日.月.年)
国際特許分類(IPC) Int.Cl ⁷ C07D401/12		
出願人(氏名又は名称) 大塚製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 4 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 21.09.01	国際予備審査報告を作成した日 21.05.02		
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)	4P	9159
	富永 保 印	電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1, 3-5, 8 ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 2, 6, 7, 7/1 ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 1-16 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-16 有
請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 有
請求の範囲 1-16 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-16 有
請求の範囲 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: GB 2033893 A
文献2: JP 56-49378 A
文献3: Tetrahedron Lett., (1975), (38), p. 3251-4
文献4: JP 6-100487 A
文献5: JP 11-152243 A
文献6: JP 1-265051 A

説明:

国際調査報告で引用された上記文献1-6には、請求の範囲1-16に記載された発明は記載されていないから、これら発明は新規性を有する。

しかしながら、上記文献1, 2には、相間移動触媒とは異なる触媒を用いる点でのみ請求の範囲1に記載された発明と異なる、カルボスチリル誘導体の製造方法が記載されており、上記文献3-6に記載されるように、ハロゲン化アルキル類とヒドロキシ基含有化合物とを相間移動触媒の存在下に反応させて、エーテル類を製造することは公知であるから、請求の範囲1-16に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことであり、これら発明は進歩性を有しない。

(式中、カルボスチリル骨格の3位および4位間の結合は前記に同じ)

のカルボスチリル誘導体と一般式 (I I I') :



5

(式中、X' はハロゲン原子を示し、AおよびRは前記に同じ)

のテトラゾール誘導体を反応させることにより製造されている (特開昭56-49378号公報、米国特許第4,277,479号公報およびChem. Pharm. Bull. 31(4)1151-1157(1983)を参照)。

10 発明の開示

上記公知の方法では、一般式 (I I) のカルボスチリル誘導体の水酸基と一般式 (I I I') のテトラゾール誘導体が反応するだけでなく、一般式 (I) のカルボスチリル誘導体の1位にも同時に一般式 (I I I') のテトラゾール誘導体が反応した化合物が得られ、一般式 (I) の化合物が50-74%程度の収率

15 で得られるにすぎない。またこれが不純物として混合し、除去されにくいため、高純度の一般式 (I) の化合物を得るためには、煩雑な精製工程を必要としていた。

本発明の一つの目的は安価に、しかも簡便な操作で、一般式 (I) で表されるカルボスチリル誘導体を製造し得る方法を提供することである。本発明の他の目的は、一般式 (I) で表されるカルボスチリル誘導体を煩雑な精製工程を必要とせず、高収率、高純度にて製造する方法を提供することである。本発明のさらに他の目的は、上記一般式 (I) で表されるカルボスチリル誘導体の工業的に有利な製造法を提供することである。

本発明者らは、このような現状に鑑み、上記目的を達成すべく種々の研究を重ねてきた。その研究過程において、触媒として、相間移動触媒を用いた時、驚くべきことに、一般式 (I I) のカルボスチリル誘導体の水酸基と一般式 (I I I')

25 (I') のテトラゾール誘導体が反応した一般式 (I) の化合物が得られ、一般式 (I) のカルボスチリル誘導体の1位と一般式 (I I I') のテトラゾール誘導体が反応した化合物はほとんど得られず、位置選択的に反応が進行し、本発明の

ラート、ナトリウムエチラート等のアルコラート類、酢酸ナトリウム等の有機酸金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 等の有機塩基が挙げられる。これらのうち、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等の無機塩基が特に好ましい。

相間移動触媒としては、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムアイオダイド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、トリブチルメチルアンモニウムクロリド、トリブチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラペンチルアンモニウムクロリド、テトラペンチルアンモニウムブロミド、テトラヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルオクチルアンモニウムクロリド、メチルトリヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルメチルオクタデカニルアンモニウムクロリド、メチルトリデカニルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、フェニルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムクロリド等の炭素数1-18の直鎖または分枝鎖状のアルキル基、フェニル基によって置換された炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を含むフェニル低級アルキル基およびフェニル基なる群より選ばれた基が置換した4級アンモニウム塩類、テトラブチルホスホニウムクロリド等の炭素数1-18の直鎖または分枝鎖状のアルキル基が置換したホスホニウム塩類、1-ドデカニルピリジニウムクロリド等の炭素数1-18の直鎖または分枝鎖状のアルキル基が置換したピリジニウム塩類を例示できる。これらのうち、テトラブチルアンモニウムクロリド等の炭素数1-18の直鎖または分枝鎖状のアルキル基が置換した4級アンモニウム塩が特に好ましい。これら塩類の塩形成イオンとしては、水酸イオン、硫酸水素イオン、ハロゲンイオンが好ましく、その中で塩素イオンが特に好ましい。該反応には、酸化による着色防止のため亜硫酸ナトリウム等を反応系内に添加してもよい。

該反応は、通常室温～200℃、好ましくは、50～150℃にて行なわれる。反応時間は、通常1～10時間程度である。化合物(III)の使用量は、化合物(II) 1モルに対して、通常少なくとも0.5モル、好ましくは0.5モル～1.5モル量使用するのがよい。塩基性化合物の使用量は、化合物(II) 1モルに対して、通常0.5モル～5モル量使用するのがよい。相間移動触媒の使用量は、化合物(II) 1モルに対して、通常0.1モル～1モル量、好ましくは、0.1モル～0.5モル量使用するのがよい。

上記の反応で得られる一般式(I)化合物は、通常の分離手段により容易に単離することができる。該分離手段としては、例えば、溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

実施例

つぎに実施例を挙げて本発明方法をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

15 実施例1

300ml容3径フラスコに、6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル10.00g、1-シクロヘキシル-5-(4-クロロブチル)-1,2,3,4-テトラゾール16.36g、炭酸カリウム10.16g、テトラブチルアンモニウムクロリド3.00g、亜硫酸ナトリウム0.05g、トルエン30mlおよび水50mlを入れ、攪拌しながら8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却したのち、析出結晶をろ取し、水50mlで洗浄した。更に、この粗結晶を5℃に冷却した90%メタノール70ml中に加え、5℃で10分間攪拌洗浄した。この結晶をろ取し、ヌツチェ上で5℃に冷却した90%メタノール20mlで再び洗浄した。この結晶を乾燥し、無色針状晶の6-[4-(1-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル21.46g(95%)を得た。

純度：99.80%、m. p. : 158-159℃

なお、純度は以下の条件で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。

7/1

カラム：YMC Pack SIL-A-002 (YMC社製)